

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **TRUQAP 160 mg filmtabletta, 64x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén, speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá eső támogatását kéri** a következő indikációban:

Fulvesztranttal kombinálva ösztrogénreceptor- (ER-) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő, egy vagy több PIK3CA/AKT1/PTEN genetikai eltérést hordozó felnőtt betegek kezelésére

A készítmény hatóanyaga, a **L01EX27 ATC-kódú kapivazertib, új hatóanyag**.

A **TRUQAP 160 mg filmtabletta, 64x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat eltér a kérelmezett indikációtól:

Fulvesztranttal kombinálva ösztrogénreceptor- (ER-) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő, egy vagy több PIK3CA/AKT1/PTEN genetikai eltérést hordozó felnőtt betegek kezelésére, a betegség endokrin alapú terápia alatti vagy utáni kiújulását vagy progresszióját követően.

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél a TRUQAP plusz fulvesztrant kezelést luteinizálóhormonfelszabadítóhormon- (LHRH-) agonistával kell kombinálni.

Férfiaknál, a jelenlegi klinikai gyakorlatnak megfelelően, megfontolandó LHRH-agonista alkalmazása.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kérelmezett indikáció inkonzisztens: eltérő 6/a. számú melléklet (a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelethez) támlapján, a kísérőlevélben, orvosi mellékletben, illetve a Kérelemben.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Ösztrogénreceptor- (ER) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő, egy vagy több PIK3CA/AKT1/PTEN genetikai eltérést hordozó felnőtt betegek, <i>endokrin alapú terápia progresszióját követően</i>	kapivazertib, 400 mg (2 orális tablettát) naponta kétszer, intermittens heti adagolási rendben, a 28 napos kezelési ciklus minden hetének 1-4. napján.	• fulvesztrant monoterápia • everolimus+ exemesztán	• Progressziómentes túlélés (PFS) • Teljes túlélés (OS) • Beteg által jelentett kimenetek (QoL) • Terápiás válaszarány (ORR) • Terápiás válasz hossza (DoR)
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Ösztrogénreceptor- (ER) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus	Kapivazertib, 400 mg (2 orális tablettát) naponta kétszer, intermittens heti	• fulvesztrant monoterápia • everolimus+ exemesztán	PFS, OS Életminőség

	emlőrákban szenvedő felnőttek, előzetes <i>endokrin alapú (aromatázgátló, CDK4/6 gátló) terápia progresszióját követően</i>	adagolási rendben, a 28 napos kezelési ciklus minden hetének 1-4. napján.		NMA alapján relatív hatásosság és biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Ösztrogénreceptor- (ER) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő felnőttek, előzetes <i>endokrin alapú (aromatázgátló, CDK4/6 gátló) terápia progresszióját követően</i>	Kapivazertib, 400 mg (2 orális tabletta) naponta kétszer, intermittens heti adagolási rendben, a 28 napos kezelési ciklus minden hetének 1-4. napján.	fulvesztrant monoterápia • everolimus+ exemesztán	PFS, OS Életminőség NMA alapján relatív hatásosság és biztonságosság

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A metasztatikus emlőrák általában inkurábilis, a palliatív terápia célja a tünetek enyhítése, az életminőség javítása, az élettartam növelése.

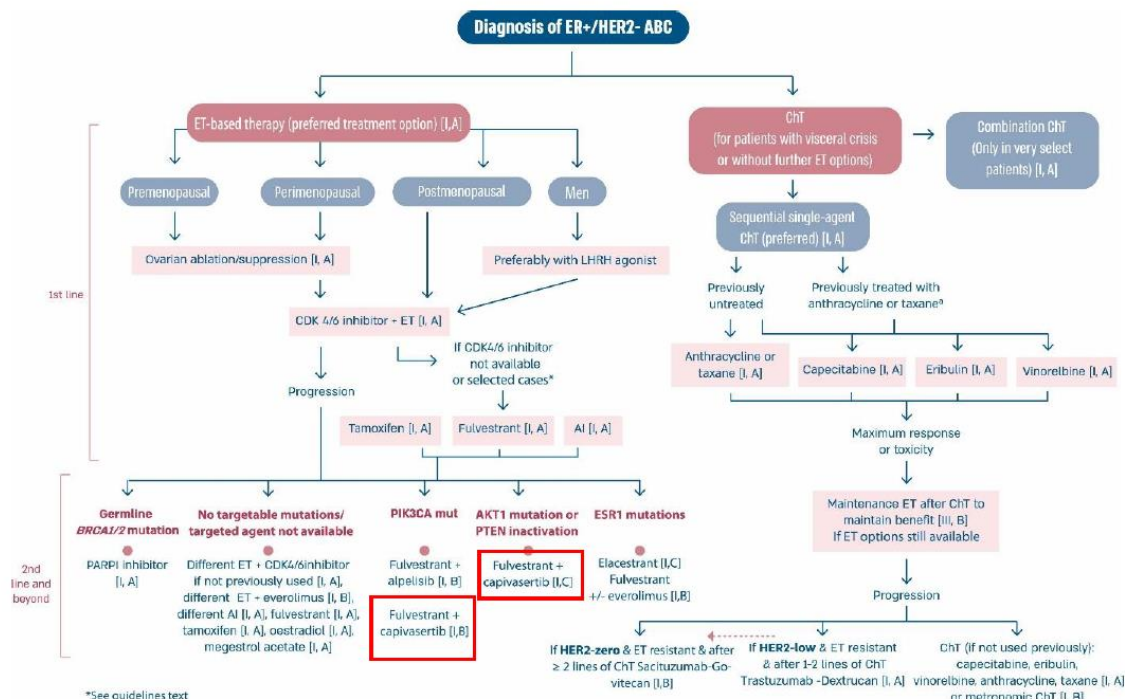
Az előrehaladott emlőrák legelterjedtebb formája a *HER2-negatív és HR-pozitív* betegség, amely a diagnosztizált esetek mintegy 70%-át teszi ki. Ezeknek a betegeknek a standard első vonalbeli kezelése az endokrin terápia és gyakran aromatazgatlo, amelyet monoterápiaként vagy CDK4/6 gátlóval kombinálva adnak. (2B fokozat).

Bár ezek a kezelések hatékonyan késleltetik a progressziót, a tumor rezisztenciája miatt a kezelés sikertelenné válik, ami a betegség progressziójához vezet.

Az National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 2024-es ajánlása már tartalmazza a kapivazertib kezelést a **preferált másod- vagy többedvonalban** a következők szerint: Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknek, akiknek PIK3CA / AKT1 / PTEN egy vagy több eltérése van, és akiknél legalább egy endokrin alapú kezelés során progressziót tapasztaltak metasztatikus környezetben a **kapivazertib fulvesztranttal kombinálva**. (kategória 1)

Az ABC 6-7 nemzetközi konszenzus ajánlása:

Az elsővonalas kezelés mellett kialakult progresszió esetében *célozható mutációk függvényében* PARP inhibitor (csíravonalas BRCA mutáció), elacestrant vagy everolimus+fulvesztrant (ESR1 mutáció), alpelisib+fulvesztrant vagy **kapivazertib+fulvesztrant** (PIK3CA mutáció), kapivazertib+fulvesztrant (AKT1 mutáció vagy PTEN inaktiváció) **javallott, [I, B] ajánlással**.



1. ábra: HR+ HER2 – metasztatikus emlőrák kezelésének ABC 6-7 nemzetközi konszenzus ajánlása

Az UpToDate szakértői portál külön kiemeli, hogy a foszfoinozítid 3-kináz/protein kináz B/a rapamicin (PI3K/AKT/mTOR) jelátviteli útvonal mechanikus célpontja kritikus szerepet játszik a sejtnövekedés, a túlélés és az angiogenezis közvetítésében. ER-pozitív emlőrákban gyakran megfigyelhetők a PI3K katalitikus alegységének alfa-izóformját kódoló **PIK3CA** mutációi. Ezt az ER-pozitív emlőrák több, mint 40 százalékában mutatják ki.

Azoknak, akiknek PIK3CA/AKT1/PTEN egy vagy több eltérése van, és akiknél legalább egy endokrin alapú kezelés során progressziót tapasztaltak metasztatikus környezetben (vagy kiújulást az adjuváns terápia befejezését követő 12 hónapon belül), az AKT-gátló **kapivazertib** **fulvesztranttal kombinálva ajánlott (2C fokozatú ajánlással)**. A fulvesztrant + alpenizib alternatív lehetőségként jöhet szóba, de nagyobb toxicitással kell számolni.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a PIK3CA, AKT1 vagy PTEN tesztelés jelenleg nem rutinszerű standard ellátás. Jelenleg nincs támogatott készítmény a célzottan PIK3CA/AKT1/PTEN elváltozásokra irányuló, HR-pozitív, HER2-negatív előrehaladott emlőrák kezelésére olyan betegeknél, akiknél legalább 1 endokrin alapú kezelést követően progresszió lépett fel már metasztatizált betegségben.

Az aromatáz-gátló - kezelés után bekövetkező progresszió vagy tamoxifen kezelés után kialakult relapsus esetén az alábbi terápiák alkalmazhatók HR+ előrehaladott emlőrák kezelésében:

kiemelt támogatásban részesülő hatóanyagok: (100% 8/i4 szerint: fulvesztrant, everolimus, ribiciklib, palbociklib, abemaciklib valamint 100% 8/i1 szerint: anasztrozol, letrozol, exemasztán

A nemzetközi ajánlásokban a kapivazertibhez azonos vonalon alternatív lehetőségként a fulvesztrant terápiához hozzáadott *alpenizib* hatóanyagú kezelés jöhet szóba. Magyarországon az alpenizib (Piqay) kérelme 2021. szeptember 29-én elutasító határozatot kapott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a fulvesztrant továbbá az everolimus+exemestan terápiákat tekintette releváns komparátor terápiáknak. Mivel a fulvesztranttal szemben közvetlen összehasonlító vizsgálat állt rendelkezésre, ezért ez az elsődleges komparátor terápia az összehasonlítás során.

Az everolimus + exemestán kombinációval közvetlen összehasonlító vizsgálat nem elérhető ezért a Kérelmező egy nem publikált hálózatos metaanalízist (NMA) nyújtott be.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem teljeskörű.

A komparátor választás alábbi limitációkkal rendelkezik: a komparátorok engedélyezett indikációs köre csak részben fedi le a kérelmezett indikációt.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A **CAPitello-291** vizsgálat (egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melybe 708 beteget vontak be és amelyben a fulvesztranttal kombinációban adott TRUQAP hatásosságát és biztonságosságát olyan lokálisan előrehaladott (inoperábilis) vagy metasztatikus, ER-pozitív, illetve HER2-negatív (IHC 0 vagy 1+, vagy IHC 2+/ISH-) emlőrákban szenvedő, pre- vagy posztmenopauzában lévő felnőtt női betegeknél, valamint felnőtt férfiaknál vizsgálták, akiknek betegsége az aromatázgátló alapkezelés időtartama alatt vagy ezt követően kiújult vagy progressziót mutatott. A vizsgálatba bevont betegek közül 289 betegnek volt egy vagy több releváns PIK3CA/AKT1/PTEN-alterációval társuló daganata.

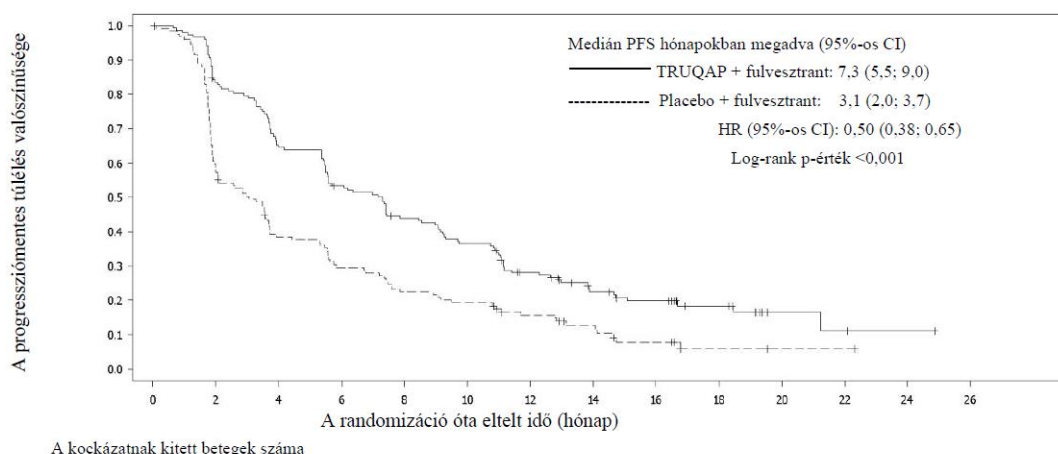
A betegeket 1:1 arányban randomizálták, akik 400 mg TRUQAP-ot (N=355) vagy placebót (N=353) kaptak 28 napos kezelési ciklusokban, minden héten naponta kétszer, 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követett. A betegek az első ciklus 1. és 15. napján, majd a további, 28 napos ciklusok 1. napján 500 mg fulvesztrantot kaptak. A pre- vagy perimenopauzában lévő női betegek LHRH-agonista kezelést is kaptak.

Minden beteg részesült előzetes endokrinterápiában (100%-uk kapott aromatázgátló kezelést és 44,1%-uk kapott tamoxifent). CDK4/6-gátlóval történt előzetes kezelést a betegek 70,1%-ánál jelentettek. Lokálisan előrehaladott (inoperábilis) vagy metasztatikus betegség kezelésére adott kemoterápiát a betegek 18,2%-ánál jelentettek.

Az adatok 2022. augusztus 15-ei elsődleges elemzése alapján, a vizsgálat a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegeknél, a placebót fulvesztranttal kombinációban kapó betegekhez képest, mind a teljes populációban, mind pedig a PIK3CA/AKT1/PTEN-eltérést hordozók alcsoportjában.

Teljes populáció: Medián PFS a vizsgáló értékelése szerint: (95%CI, 0,51-0,71); $p < 0,001$. Becsült OS 18 hónap után: 73,9% (95% CI, 68,3-78,7) vs. 65,0% (95% CI, 58,7-70,6); a halálozás HR-je 0,74 (95% CI, 0,56-0,98).

AKT-útvonal eltérést hordozó populáció: PFS medián: 7,3 hónap vs. 3,1 hónap; HR 0,50 (95% CI, 0,38-0,65); $p < 0,001$ Becsült OS 18 hónap után: 73,2% (95% CI, 64,8-80,0) vs. 62,9% (95% CI, 53,1-71,2); HR 0,69 (95% CI, 0,45-1,05).



TRUQAP + fulvesztrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
Placebo + fulvesztrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0

2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje – CAPItello-291 (A vizsgáló értékelése szerint, *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozó alcsoport)

A *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést nem mutató tumorral rendelkező 313 (44%) betegnél végzett feltáró PFS-elemzés szerint a relatív hazard (HR) 0,79 (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,61; 1,02) volt, ami arra utal, hogy a teljes populációban tapasztalt különbség elsődlegesen a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozók betegcsoportjában elért eredménynek volt tulajdonítható.

Az időközi elemzések alapján a PFS értékelésére vonatkozó elsődleges cél teljesült a fluvesztrán monoterápiával szemben a többletelőny valószínűsíthető. **A medián OS-t egyik kezelési csoportban sem érték el. A vizsgálat befejezése és újabb adatok 2025-ben várhatók.**

Hálózatos metaanalízis (NMA)

Direkt összehasonlító vizsgálat hiányában a kapivazertib + fulvesztrant és az everolimusz + exemesztán kezelés relatív hatásosságának és biztonságosságának értékelése a Kérelmező által benyújtott hálózatos metaanalízis alapján történt, mely nem publikált, data on file adatokat tartalmaz.

A közvetett összehasonlítás eredményeinek megítélése bizonytalanságot hordoz: a klinikai vizsgálatokban részt vevő populációk közötti különbségek, valamint a metodikai eltérések miatt.

A TéF számításai szerint a CAPItello-291 klinikai vizsgálatból származó adatok alapján egy progressziós esemény elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám: 10 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a fulvesztrant+placebo komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

Az everolimusz + exemesztán komparátorral összevetésben az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

A költséghatékonysági modell elsődleges inputforrásai a III. fázisú CAPItello-291 vizsgálat PIK3CA/AKT1/PTEN-eltéréssel rendelkező al csoportjából származó adatok, valamint, mivel nem áll rendelkezésre a kapivazertib a döntési probléma szempontjából kulcsfontosságú más komparátorokkal (everolimusz + exemesztán) szemben értékelő randomizált klinikai vizsgálat, egy nem publikált hálózati metaanalízis (NMA).

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A kapivazertib gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagyker ár	Ft/mg	Havi terápiás költség (30,44 nap)
Truqap 160 mg 64x	2 551 602 Ft	2 797 066 Ft	273	3 797 760 Ft
Truqap 200 mg 64x	2 551 602 Ft	2 797 066 Ft	219	3 040 561 Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a kapivazertib + fulvesztrant terápia alapesetben fulvesztrant, illetve everolimusz + exemesztán komparátorokkal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (59 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, CAPItello-291 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el 5 különböző alcsoportra vonatkozóan.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a CAPItello-291 klinikai vizsgálatból, és egy nem publikált hálózati metaanalízisből, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a kapivazertib + fulvesztrant terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a fulvesztrant komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a kapivazertib + fulvesztrant terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (15 655 784 Ft/QALY).

A kapivazertib + fulvesztrant terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progrediált állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a kapivazertib gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a kapivazertib add-on terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Truqap listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. A CAPItello-291 vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idők alapján számított adagolás mellett a kapivazertib add-on gyógyszeres kezelés éves várható költsége XXX Ft. A komparátor terápiákra vonatkozóan a fulvesztrant + placebo gyógyszeres kezelés költsége évente 338 196 Ft, az exemesztán + everolimusz esetében pedig 2 737 112 Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A kérelmezett terápia befogadása nélkül a becsült bruttó támogatáskiáramlás 4 évre vonatkozóan XXX Ft rendre. A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a kapivazertib add-on terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Ezek alapján a becsült nettó támogatáskiáramlás XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra, eredményességre vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak. Az időközi elemzések alapján a PFS értékelésére vonatkozó elsődleges cél teljesült, a fulvesztrant monoterápiával szemben a többletelőny valószínűsíthető. A medián OS-t egyik kezelési csoportban sem érték el. Emellett bizonytalan, hogy a PFS-előnyök (mint az OS helyettesítő kimenetele) átalakulnak-e túlélési előnyökké. Az eredmények kevés eseményen alapulnak és hosszabb követési időre van szükség, hogy a kapivazertib hatásosságáról bizonyítást nyerjünk.

A kérelmezett készítmény alkalmazásának feltételeként molekuláris diagnosztikai módszer (PIK3CA/AKT1/PTEN-eltérés kimutatás) rutin gyakorlatba tétele szükséges, melynek helye a hazai támogatási rendszerben jelenleg bizonytalan.

A Kérelmező által benyújtott nem publikált hálózatos metaanalízis (NMA) eredményeinek értékelése bizonytalanságot hordoz. A kiválasztott klinikai vizsgálatok populációi eltérőek, valamint az összehasonlításra használt módszerek is különbözőek. Csak két vizsgálat tartalmazott AKT-út vonal eltéréssel rendelkező betegadatokat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Számszerűsíthető limitációk:

A hatásossági adatok alapjául szolgáló CAPItello-291 klinikai vizsgálatban a kapivazertib kezelés medián időtartama 5,4 hónap volt, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező.

A statisztikai illeszkedés vizsgálatára csak az AIC értékek állnak rendelkezésre, a BIC értékek nem, ezért megvizsgáltuk PFS esetében a második és harmadik legjobban illeszkedő görbék (az AIC értékek szerint) mentén is az eredmények változását, illetve az OS-re vonatkozóan az összes parametrikus eloszlás mentén is.

Az alapeseti beállítás szerint a progressziómentes hasznosság XXX, mely magasabb, mint az általános populáció 0,774 hasznossági értéke a 60-69 évesek korosztályában (Sullivan et al; 2011). Továbbá a progresszió utáni hasznosság (XXX) is túlbecsültnek tűnik és nagyon közel esik a progressziómentes hasznossághoz.

A terminális ellátás költsége inkonzisztens a modellben és a beadványban.

Nem számszerűsíthető limitációk:

A CAPItello-291 vizsgálat PI3K és AKT alcsoportjában az OS számszerűleg jobb volt a kapivazertib + fulvesztrant karon, de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

A relatív hatásosság leképezésére használt HR-ek időben állandóak, de az időben változó analízis megfelelőbb megközelítés lett volna, mert a proporcionális hazard feltételezés PFS-ben (és valószínűleg OS-ben sem) nem teljesült több releváns vizsgálatban sem. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős lehet.

A kapivazertib terápiás hatásának csökkenését nem modellezték le. Azt feltételezték, hogy a terápiás hatás állandó marad az alkalmazott időtávon. Tekintettel arra, hogy a kapivazertib terápia hatásossági adataira nem állnak rendelkezésre hosszú távú evidenciák, az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős lehet.

TTD: A progresszió és nem várt események miatti terápia megszakítási arányok különböztek terápiák szerint a releváns klinikai vizsgálatokban. Valószínűsíthető, hogy a komparátor terápiák esetében jóval rövidebb TTD a kedvezőtlenebb mellékhatásprofil miatt. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

100%-os RDI-vel számoltak mind a kérelmezett terápia, mind a komparátor terápiák esetében, ezáltal túlbecsülték a terápiás költségeket, elsősorban a komparátor terápiák esetében, mert rosszabb a tolerálhatóságuk. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása bizonytalan.

Az elemzés feltételezi, hogy a veszélyarány állandó az idő múlásával (proporcionális kockázati modell). Ez a feltétel több vizsgálatban nem áll fenn, különösen a PFS (progressziómentes túlélés) elemzése során, ami torzíthatja az eredményeket.

Kevesebb vizsgálat nyújt adatokat az OS eredményekről, mint a PFS-ről, ami korlátozza az OS elemzés következtetéseit.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2025. januárjában közzétett draft állásfoglalása alapján nem ajánlotta támogatásba vételre a kapivazertibet. Végso értékelés 2025. márciusában várható.

A német QWIG 2024. szeptemberi értékelése alapján nem ajánlotta befogadásra.

A kanadai CADTH 2025. január 6-án közzétett állásfoglalása feltételekkel ajánlotta: mellékhatások kezeléséhez szükséges megfelelő erőforrások megléte, valamint árcsökkentés esetén. Kitér a PIK3CA, AKT1 vagy PTEN elváltozások diagnosztikájára.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a kapivazertib + fulvesztrant kezelés közepes mértékű (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnye valószínűsíthető a progressziómentes túlélés végponton a fulvesztrán monoterápiához képest. Ezt magas evidencia szintű vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A komparátor-választás alábbi limitációkkal rendelkezik: a komparátorok engedélyezett indikációs köre csak részben fedi le a kérelmezett indikációt.

A kérelmezett készítmény alkalmazásának feltételeként molekuláris diagnosztikai módszer (PIK3CA/AKT1/PTEN-eltérés kimutatás) rutin gyakorlatba tétele szükséges, melynek helye a hazai támogatási rendben jelenleg bizonytalan.

A HR+ HER2- mBC előrehaladott emlőrák szisztémás másodvonalas kezelésére elérhető támogatott terápiák, bár ezek a terápiák nem célzottan a PIK3CA/AKT1/PTEN-eltérést hordozó esetekre engedélyezettek.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a kapivazertib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a fulvesztrant komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a fulvesztrant komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a kapivazertib költséghatékonyságának igazolásához. A kapivazertib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a CAPItello-291 vizsgálat végső eredményeinek megjelenésekor kapott legfrissebb bizonyítékok felhasználásával.